

GHIDUL MEDICULUI PRESCRIPTOR

Recomandările se referă doar la următoarele indicații:

- Prevenția accidentului vascular cerebral în cazul fibrilației atriale
- Tratatamentul trombozei venoase profunde (TVP) și emboliei pulmonare (EP) și prevenția TVP și EP recurente la adulți (TVP/EP).

Daroxomb (dabigatran etexilat)

Ghidul oferă recomandări privind utilizarea dabigatranului pentru reducere la minimum a riscului de sângerare

- Indicații
- Contraindicații
- Gestionarea perioperatorie
- Doze
- Grupe speciale de pacienți cu un posibil risc de sângerare crescut
- Teste de coagulare și interpretarea acestora
- Supradozaj
- Gestionarea complicațiilor hemoragice
- Cardul de atenționare și consiliere a pacientului tratat cu Daroxomb (dabigatran etexilat)

Acest ghid al medicului prescriptor nu înlocuiește rezumatul caracteristicilor produsului pentru Daroxomb, care poate fi accesat la următoarea pagină web: <https://nomenclator.anm.ro/medicamente>.

CARDUL DE ATENȚIONARE ȘI CONSILIERE A PACIENTULUI

Ambalajul medicamentului Daroxomb include și un card de atenționare pentru pacient. Pacientul trebuie să fie instruit să poarte asupra sa în permanență cardul de atenționare și să îl prezinte atunci când este consultat de către medic. Pacientul trebuie consiliat cu privire la necesitatea respectării indicațiilor, a observării semnelor de sângerare, precum și când trebuie să solicite asistență medicală.

INDICAȚII

Prevenția:

- accidentului vascular cerebral și emboliei sistemice la pacienții adulți cu fibrilație atrială non-valvulară (FANV), cu unul sau mai mulți factori de risc, cum ar fi:
 - antecedente de accident vascular cerebral sau accident ischemic tranzitor (AIT);
 - vârsta ≥ 75 de ani;
 - insuficiență cardiacă (Clasa NYHA \geq II);
 - diabet zaharat;
 - hipertensiune arterială.

Tratamentul:

- trombozei venoase profunde (TVP);
- emboliei pulmonare (EP).

Prevenția TVP și EP recurente la adulți (TVP/EP)

CONTRAINDICAȚII

- × Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- × Insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei (ClCr) < 30 ml/minut)
- × Sângerări active semnificative din punct de vedere clinic
- × Leziuni sau afecțiuni, dacă sunt considerate un factor de risc important pentru sângerări majore. Acestea pot include:
 - ulceratii gastro-intestinale curente sau recente;
 - prezență a neoplasmului malign cu risc crescut de sângerare;
 - leziuni recente la nivelul creierului sau măduvei spinării;
 - intervenții chirurgicale cerebrale, spinale sau oftalmologice recente;
 - hemoragie intracranienă recentă;
 - varice esofagiene prezente sau suspectate;
 - malformații arteriovenoase;
 - anevrisme vasculare sau anomalii vasculare majore intraspinale sau intracerebrale.
- × Tratamentul concomitent cu orice alte anticoagulante, de exemplu:
 - heparine nefracționate (HNF)
 - heparine cu masă moleculară mică (enoxaparină, dalteparină etc.)
 - derivați heparinici (fondaparinux etc.)
 - anticoagulante orale (warfarină, rivaroxaban, apixaban etc.)cu excepția unor situații specifice. Acestea sunt modificarea tratamentului anticoagulant, atunci când HNF sunt administrate în dozele necesare pentru a menține funcțional un cateter venos central sau un cateter arterial sau atunci când HNF sunt administrate în timpul ablației prin cateter pentru fibrilație atrială.
- × Insuficiență hepatică sau boală hepatică la care se așteaptă să aibă un impact asupra supraviețuirii.
- × Tratament concomitent cu următorii inhibitori puternici ai gp-P: ketoconazol cu administrare sistemică, ciclosporină, itraconazol, dronedaronă și combinația în doze fixe de glecaprevir/pibrentasvir.
- × Proteză valvulară cardiacă mecanică care necesită tratament cu anticoagulante.

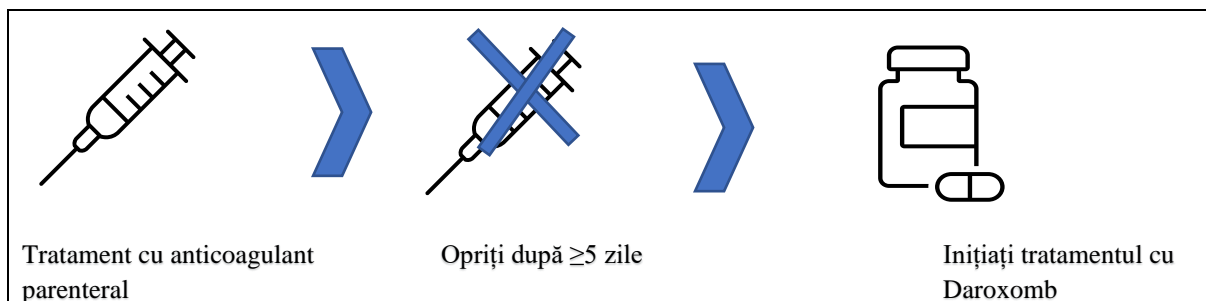
DOZE

DOZA ZILNICĂ RECOMANDATĂ A FI
ADMINISTRATĂ **DE DOUĂ ORI PE ZI**

DABIGATRAN

150 mg

	Recomandare privind dozele
Prevenția accidentului vascular cerebral și emboliei sistemice la pacienții adulți cu FANV, cu unul sau mai mulți factori de risc	300 mg dabigatran prin administrarea unei capsule de Daroxomb 150 mg de două ori pe zi
Tratamentul trombozei venoase profunde (TVP) și emboliei pulmonare (EP) și prevenția TVP și EP recurente la adulți (TVP/EP)	300 mg dabigatran prin administrarea unei capsule de Daroxomb 150 mg de două ori pe zi după un tratament cu un anticoagulant parenteral timp de cel puțin 5 zile



REDUCEREA DOZEI

DOZĂ MAI MICĂ PENTRU GRUPE SPECIALE DE PACIENȚI* PRIN ADMINISTRAREA UNEI CAPSULE DE DOUĂ ORI PE ZI.

DABIGATRAN

110 mg

Recomandare privind dozele

Se recomandă reducerea dozei	
Pacienți cu vârsta ≥ 80 de ani	Doză zilnică de 220 mg dabigatran prin administrarea unei capsule de Daroxomb 110 mg de două ori pe zi
Pacienți cărora li se administrează concomitent verapamil	
A se avea în vedere reducerea dozei	
Pacienți cu vârsta cuprinsă între 75 și 80 de ani	Doza zilnică de dabigatran de 300 mg sau 220 mg trebuie aleasă pe baza unei evaluări individuale a riscului tromboembolic și a riscului de sângerare
Pacienți cu insuficiență renală moderată (ClCr 30-50 ml/minut)	
Pacienți cu gastrită, esofagită sau reflux gastroesofagian	
Alți pacienți aflați la risc de sângerare crescut	

*Prevenția accidentului vascular cerebral în fibrilația atrială; tratamentul TVP și EP și profilaxia TVP și EP recurente

Durata utilizării

Indicație	Durata utilizării
Prevenția AVC în FA	Terapia trebuie continuată pe termen lung
TVP/EP	Durata tratamentului trebuie individualizată după evaluarea atentă a raportului dintre beneficiul terapeutic și riscul de sângerare. Tratamentul de scurtă durată (cel puțin 3 luni) trebuie justificat de factori de risc tranzitorii (de exemplu, intervenții chirurgicale recente, traumatisme, imobilizare), iar tratamentul de lungă durată de factori de risc permanenți sau de TVP sau EP idiopatice.

RECOMANDARE PENTRU MĂSURAREA FUNCȚIEI RENALE LA TOȚI PACIENȚII

- Funcția renală trebuie evaluată prin calcularea ClCr prin metoda Cockcroft-Gault* **înainte de inițierea tratamentului cu dabigatran** pentru a exclude pacienții cu insuficiență renală severă (și anume, ClCr <30 ml/minut)
- Funcția renală trebuie, de asemenea, evaluată atunci când apare suspiciunea de deteriorare a acesteia **în timpul tratamentului** (de exemplu, hipovolemie, deshidratare și în cazul administrării concomitente a anumitor medicamente)
- La pacienții vârstnici (>75 de ani) sau la pacienții cu insuficiență renală, funcția renală trebuie evaluată cel puțin o dată pe an

*Formula Cockcroft-Gault

Pentru creatinină exprimată
în mg/dl

$$(140 - \text{vârsta [ani]}) \times \text{greutatea [kg]}$$

$$(\times 0,85 \text{ pentru pacienții de sex feminin})$$

$$72 \times \text{creatinina serică [mg/dl]}$$

Pentru creatinină exprimată
în μmol/l

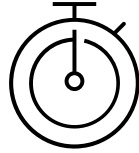
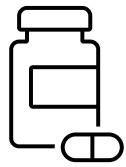
$$1,23 \times (140 - \text{vârsta [ani]}) \times \text{greutatea [kg]} (\times 0,85 \text{ pentru pacienții de sex feminin})$$

$$\text{creatinină serică [μmol/l]}$$

MODIFICAREA TRATAMENTULUI

De la tratamentul cu Daroxomb la un anticoagulant parenteral

Se recomandă păstrarea unui interval de 12 ore între administrarea ultimei doze și schimbarea de la Daroxomb la un anticoagulant parenteral.



12 ore



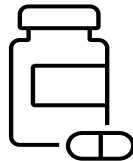
Ultima doză de Daroxomb

Așteptați 12 ore

Începeți administrarea anticoagulantului injectabil și opriți administrarea de Daroxomb

De la tratamentul cu anticoagulante parenterale la Daroxomb

Tratamentul cu anticoagulant parenteral trebuie întrerupt și administrarea de Daroxomb trebuie începută cu 0-2 ore anterior momentului administrării următoarei doze de tratament alternativ sau în momentul opririi acestuia în cazul tratamentelor continue (de exemplu, heparină nefracționată (HNF) administrată intravenos).



Anticoagulant injectabil administrat anterior

Începeți Daroxomb cu 0-2 ore înainte de momentul administrării următoarei doze de anticoagulant injectabil

Nu administrați următoarea doză de anticoagulant injectabil

De la tratamentul cu Daroxomb la antagoniști ai vitaminei K (AVK)

Momentul începerii tratamentului cu AVK trebuie ajustat pe baza valorilor ClCr, după cum urmează:

- ClCr ≥ 50 ml/minut, administrarea AVK trebuie începută cu **3 zile** înainte de oprirea tratamentului cu dabigatran
- ClCr ≥ 30 - < 50 ml/minut, administrarea AVK trebuie începută cu **2 zile** înainte de oprirea tratamentului cu dabigatran

Deoarece dabigatran poate afecta valoarea raportului internațional normalizat (INR), testele INR vor reflecta mai bine efectul AVK numai după minimum 2 zile după oprirea administrării dabigatran. În această perioadă, valorile INR trebuie interpretate cu prudență.

De la tratamentul cu AVK la Daroxomb

Tratamentul cu AVK trebuie întrerupt. Daroxomb poate fi administrat de îndată ce INR este $< 2,0$.

Cardioversie

Pacienții cu fibrilație atrială non-valvulară tratați pentru prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice pot rămâne în tratament cu Daroxomb pe parcursul efectuării procedurii de cardioversie.

Ablație prin cateter pentru fibrilație atrială

Ablația prin cateter poate fi efectuată la pacienții care urmează un tratament cu Daroxomb de 150 mg de două ori pe zi, pentru prevenția AVC în FA. Nu este necesară oprirea tratamentului cu Daroxomb. Nu sunt disponibile date privind tratamentul cu Daroxomb 110 mg de două ori pe zi.

Intervenție coronariană percutanată (PCI) cu montare de stent

Pacienții care beneficiază de prevenție AVC în fibrilație atrială non-valvulară cărora li se efectuează o intervenție PCI cu montare de stent pot fi tratați cu Daroxomb în asociere cu antiagregante plachetare după realizarea hemostazei.

Mod de administrare

Daroxomb este destinat administrării orale.

- Capsulele se pot administra cu sau fără alimente. Capsulele trebuie înghițite întregi, cu un pahar cu apă, pentru a facilita transferul către stomac.
- Capsulele nu trebuie sparte sau mestecate, iar peletele nu trebuie golate din capsulă deoarece acest lucru poate crește riscul de sângerare.
- Daroxomb trebuie păstrat în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

Grupe speciale de pacienți cu un posibil risc de sângerare crescut

Pacienții cu un risc de sângerare crescut (a se vedea Tabelul 1) trebuie atent monitorizați clinic, urmărindu-se semnele și simptomele de sângerare sau anemie, în special dacă sunt prezenți mai mulți factori de risc. Scăderea inexplicabilă a valorilor hemoglobinei și/sau hematocritului sau a tensiunii arteriale impun căutarea unei surse de sângerare. Ajustarea dozei trebuie decisă de către medic, în urma evaluării raportului beneficiu/risc potențial la pacientul individual (a se vedea mai sus). Un test de coagulare (a se vedea secțiunea „Teste de coagulare și interpretarea acestora”) poate fi util la identificarea pacienților cu risc de sângerare crescut cauzat de expunerea excesivă la dabigatran. Atunci când această expunere este identificată la pacienții cu risc crescut de sângerare, se recomandă o doză de 220 mg, prin administrarea unei capsule a 110 mg de două ori pe zi. În momentul apariției unei sângeri relevante din punct de vedere clinic, tratamentul trebuie întrerupt.

Pentru situații cu risc letal sau în cazul unor sângeri necontrolate, atunci când este necesară neutralizarea rapidă a efectului anticoagulant al dabigatranului, este disponibil agentul specific de neutralizare idarucizumab.

Tabelul 1*: Factori care pot crește riscul hemoragic

Factori farmacodinamici și farmacocinetici	Vârsta ≥ 75 de ani
Factori care cresc concentrațiile plasmatice de dabigatran	Majori: <ul style="list-style-type: none">- Insuficiență renală moderată (ClCr 30-50 ml/minut[†])- Administrare concomitentă de inhibitori puternici ai gp-P[†] (a se vedea secțiunea „Contraindicații”)- Administrare concomitentă a unui inhibitor gp-P slab până la moderat (de exemplu, amiodaronă, verapamil, chinidină și ticagrelor) Minori: <ul style="list-style-type: none">- Greutate corporală mică (< 50 kg)
Interacțiuni farmacodinamice	<ul style="list-style-type: none">- Acid acetilsalicilic și alți inhibitori ai agregării plachetare, de exemplu, clopidogrel- AINS- ISRS sau IRSN[◇]- Alte medicamente care pot afecta hemostaza
Afecțiuni/proceduri care implică un risc hemoragic deosebit	<ul style="list-style-type: none">- Tulburări de coagulare congenitale sau dobândite- Trombocitopenie sau tulburări ale funcției plachetare- Esofagită, gastrită sau reflux gastroesofagian- Biopsie recentă, traumatism major- Endocardită bacteriană

*pentru grupe speciale de pacienți care necesită o doză redusă, a se vedea secțiunea „Dozare”

[†] ClCr: Clearance-ul creatininei; gp-P: glicoproteina P

[◇] ISRS: inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei; IRSN: inhibitori selectivi de recaptare a serotoninei și norepinefrinei.

GESTIONAREA PERIOPERATORIE

Intervenții chirurgicale și proceduri

Pacienții tratați cu Daroxomb supuși unor intervenții chirurgicale sau unor proceduri invazive prezintă un risc de apariție a sângerărilor crescut. De aceea, efectuarea intervențiilor chirurgicale poate necesita oprirea temporară a tratamentului cu Daroxomb.

La pacienți cu insuficiență renală, clearance-ul dabigatranului poate fi prelungit. Acest aspect trebuie luat în considerare înaintea oricărei proceduri. Vă rugăm să citiți, de asemenea, secțiunea „GRUPE SPECIALE DE PACIENȚI CU RISC POTENȚIAL DE SÂNGERARE CRESCUT” menționată anterior.

Intervenții chirurgicale sau proceduri de urgență

Administrarea Daroxomb trebuie întreruptă temporar. Atunci când este necesară neutralizarea rapidă a efectului anticoagulant al dabigatranului, este disponibil agentul specific de neutralizare, idarucizumab.

Tratamentul de neutralizare a efectului dabigatranului expune pacienții la riscul trombotic al patologiei subiacente. Tratamentul cu dabigatran poate fi reinițiat la 24 de ore de la administrarea de idarucizumab, dacă pacientul este stabil clinic și a fost atinsă starea adecvată de hemostază.

Intervenții chirurgicale/proceduri subacute

Administrarea Daroxomb trebuie întreruptă temporar. O operație/intervenție trebuie amânată, dacă este posibil, cu cel puțin 12 ore după administrarea ultimei doze. Dacă intervenția chirurgicală nu poate fi amânată, riscul de sângerare poate fi crescut. Riscul apariției sângerării trebuie evaluat în comparație cu urgența intervenției.

Intervenții chirurgicale electiv

Dacă este posibil, administrarea Daroxomb trebuie întreruptă cu cel puțin 24 de ore înainte de procedurile invazive sau chirurgicale. La pacienți cu risc de sângerare crescut sau în cazul intervențiilor chirurgicale majore, când poate fi necesară hemostaza completă, trebuie avută în vedere încetarea administrării dabigatran cu 2-4 zile înaintea intervenției chirurgicale. Pentru regulile de întrerupere a tratamentului, vă rugăm să consultați Tabelul 2.

Tabelul 2: Regulile care trebuie aplicate la întreruperea tratamentului înainte de efectuarea unor proceduri invazive sau chirurgicale

Funcția renală (ClCr ml/minut)	Timp de înjumătățire estimativ (ore)	Administrarea de Daroxomb trebuie întreruptă înainte de intervenția chirurgicală electivă	
		Risc de sângerare crescut sau intervenție chirurgicală majoră	Risc normal
≥ 80	~13	2 zile înainte	24 de ore înainte
≥ 50 - < 80	~15	2-3 zile înainte	1-2 zile înainte
≥ 30 - < 50	~18	4 zile înainte	2-3 zile înainte (>48 de ore)

Anestezie rahidiană/anestezie epidurală/puncție lombară

Proceduri, cum sunt anestezia rahidiană, pot necesita o funcție hemostatică completă. Riscul apariției hematoamelor spinale sau epidurale poate fi mai mare în cazul puncțiilor traumatiche sau repetate și al utilizării prelungite a cateterelor epidurale. După îndepărtarea unui cateter, trebuie să treacă un interval de cel puțin 2 ore înainte de administrarea primei doze de Daroxomb. Acești pacienți necesită monitorizare frecventă pentru depistarea semnelor neurologice și simptomelor unui posibil hematom spinal sau epidural.

TESTE DE COAGULARE ȘI INTERPRETAREA ACESTORA

Tratamentul cu Daroxomb nu necesită monitorizare de rutină a efectului anticoagulant. În cazurile de suspiciune de supradozaj sau la pacienții tratați cu dabigatran care se prezintă în secțiile de urgență sau înainte de o intervenție chirurgicală, poate fi indicată evaluarea intensității efectului anticoagulant. Metodele de testare disponibile sunt descrise după cum urmează. Pentru mai multe detalii, vă rugăm să citiți rezumatul caracteristicilor produsului.

- **Raportul internațional normalizat (INR)**

Testul INR nu este concludent la pacienții aflați în tratament cu dabigatran și nu trebuie efectuat.

- **Timpul de tromboplastină parțial activată (aPTT)**

Testul aPTT oferă o indicație aproximativă a intensității anticoagulării, dar nu este adecvat pentru o cuantificare precisă a efectului anticoagulant.

- **Timpul de trombină diluată (dTT), timpul de trombină (TT), timpul de coagulare ecarin (ECT)**

Există o corelație strânsă între concentrația plasmatică a dabigatranului și gradul efectului anticoagulant. Pentru determinarea cantitativă a concentrațiilor plasmatiche a dabigatranului, au fost dezvoltate mai multe teste calibrate pentru dabigatran bazate pe dTT. O valoare a TT diluată (dTT) mai mare de **200 ng/ml a concentrației plasmatiche a dabigatranului înainte de următoarea administrare a medicamentului** poate fi asociată cu un risc de sângerare crescut. O valoare normală a dTT indică faptul că dabigatran nu are un efect anticoagulant clinic relevant. TT și ECT pot furniza informații utile, dar rezultatele trebuie interpretate cu prudență din cauza variabilității dintre teste.

Tabelul 3: Valorile de bază ale rezultatelor testelor de coagulare la concentrația plasmatică minimă (adică înainte de următoarea administrare a medicamentului) care pot fi asociate cu un risc de sângerare crescut. Vă rugăm să rețineți: în primele 2-3 zile de la intervenția chirurgicală poate exista o variabilitate mai mare a testelor, prin urmare, rezultatele trebuie interpretate cu prudență.

Test (valoare de bază)	
dTT (ng/ml)	>200
ECT (de x ori limita superioară a valorilor normale)	>3
aPTT (de x ori limita superioară a valorilor normale)	>2
INR	Nu trebuie efectuat

Momentul măsurării: Parametrii testelor de coagulare depind de momentul în care a fost recoltată proba de sânge în raport cu momentul în care a fost administrată doza anterioară (ultima doză). O probă de sânge recoltată la 2 ore după administrarea Daroxomb (~concentrație plasmatică maximă) va avea rezultate diferite (valori mai mari) la toate testele de coagulare, comparativ cu o probă de sânge recoltată la 10-16 ore (concentrație plasmatică minimă) după administrarea aceleiași doze

SUPRADOZAJ

În cazul unei suspiciuni de supradozaj, testele de coagulare pot ajuta la determinarea riscului de sângerare. Anticoagularea excesivă poate necesita întreruperea tratamentului cu dabigatran. Deoarece dabigatran se excretă predominant pe cale renală, trebuie menținută o diureză adecvată. Deoarece legarea de proteine plasmatică este scăzută, dabigatran poate fi dializat; există experiență clinică limitată din studiile clinice care să demonstreze utilitatea acestei proceduri. Supradozajul cu dabigatran poate duce la hemoragie. În cazul complicațiilor hemoragice, tratamentul trebuie întrerupt și trebuie investigată sursa sângerării (a se vedea secțiunea „Gestionarea complicațiilor hemoragice”). Pot fi luate în considerare măsuri generale de susținere, cum ar fi administrarea orală de cărbune activat, pentru a reduce absorbția de dabigatran.

GESTIONAREA COMPLICAȚIILOR HEMORAGICE

Pentru situațiile în care este necesară neutralizarea rapidă a efectului anticoagulant al dabigatran (situații cu risc letal sau în cazul unor sângerări necontrolate sau în cazul unor intervenții chirurgicale/proceduri de urgență) este disponibil agentul specific de neutralizare, idarucizumab.

În funcție de situația clinică se va avea în vedere inițierea tratamentului standard corespunzător, de exemplu, hemostaza chirurgicală și înlocuirea volumului de sânge pierdut. În cazurile în care este prezentă trombocitopenia sau au fost utilizate medicamente antiplachetare cu acțiune îndelungată se poate lua în considerare utilizarea sângelui integral proaspăt, a plasmei congelate proaspete și/sau a concentratelor trombocitare. Pot fi luate în considerare concentratele de factor de coagulare (activat sau neactivat) sau de factor VIIa recombinant. Cu toate acestea, datele clinice sunt foarte limitate.

APEL LA RAPORTAREA REACȚIILOR ADVERSE

Este important să raportați orice reacție adversă suspectată, asociată cu administrarea medicamentului Daroxomb (dabigatran exetilat), către Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România, în conformitate cu sistemul național de raportare spontană, utilizând formularele de raportare disponibile pe pagina web a Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România (www.anm.ro), la secțiunea Medicamente de uz uman/Raportează o reacție adversă.

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

E-mail: adr@anm.ro

Raportare online: <https://adr.anm.ro/>

Website: www.anm.ro

Totodată, reacțiile adverse suspectate se pot raporta și către reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață, la următoarele date de contact:

S.C. Zentiva S.A.

Blv. Theodor Pallady nr. 50, sector 3, București, cod 032266

Tel.: + 40 21 304 75 97

E-mail: PV-Romania@zentiva.com